

PCT

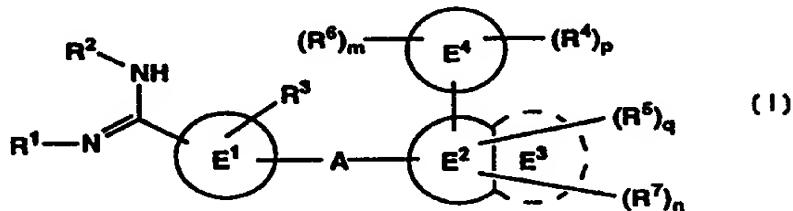
世界知的所有権機関
国際事務局
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 C07C 257/18, A61K 31/27, C07D 309/04, A61K 31/35, 31/41, C07D 257/04, 213/78, 213/81, A61K 31/44, C07D 317/68, 307/78, 307/84, 307/21, 307/68, A61K 31/34, 31/36, C07D 239/36, A61K 31/503, C07D 333/38, 333/70, A61K 31/38, C07D 405/12, 401/10, 409/04, 211/28, A61K 31/445, C07D 235/08, A61K 31/415		A1	(11) 国際公開番号 WO99/41231
			(43) 国際公開日 1999年8月19日(19.08.99)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/00622			
(22) 国際出願日 1999年2月12日(12.02.99)			
(30) 優先権データ 特願平10/76815 1998年2月17日(17.02.98)	JP		
(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒541-8526 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号 Osaka, (JP)		(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, 欧州特許(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ヨーラシア特許(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)	
(72) 発明者: および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 瀬ノ口和彦(SENOKUCHI, Kazuhiko)(JP/JP) 小川公二(OGAWA, Koji)(JP/JP) 〒618-8585 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka, (JP)		添付公開書類 国際調査報告書	
(74) 代理人 弁理士 大家邦久, 外(OHIE, Kunihisa et al.) 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階 大家特許事務所 Tokyo, (JP)			

(54) Title: AMIDINO DERIVATIVES AND DRUGS CONTAINING THE SAME AS THE ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称 アミジノ誘導体およびその誘導体を有効成分として含有する薬剤

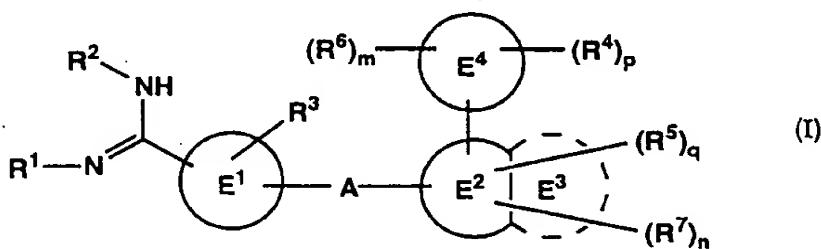


(57) Abstract

Novel amidino derivatives represented by general formula (I) which have an inhibitory effect on blood coagulation factor VIIa and are useful as preventives and/or remedies for various vascular lesions associating accelerated coagulation activity, for example, universal intravascular coagulation syndrome, coronary thrombosis, brain infarction, brain embolism, transient cerebral ischemic attack, diseases associating cerebral vascular disorders, deep vein thrombosis, peripheral embolism, thrombus formation following artificial blood vessel operation or artificial valve replacement, diseases associating postoperative thrombus formation, reobstruction and reconstriction following coronary artery bypass, reobstruction and reconstriction following PTCA or PTCR, thrombus formation during extracorporeal circulation and glomerulonephritis. In formula (I) each symbol has the meaning as defined in the specification.

(57)要約

式(I)で示される新規なアミジノ誘導体は、血液凝固第VIIa因子を阻害する作用を有し、汎発性血管内凝固症候群、冠動脈血栓症、脳梗塞、脳塞栓、一過性脳虚血発作、脳血管障害に伴う疾病、肺血管障害における疾病、深部静脈血栓症、末梢動脈閉塞症、人工血管術後および人工弁置換後の血栓形成症、術後における血栓形成を伴う疾病、冠動脈バイパス手術後の再閉塞および再狭窄、P T C A またはP T C R後の再閉塞および再狭窄、体外循環時の血栓形成、糸球体腎炎など、凝固活性の亢進を伴う各種血管障害等の予防および/または治療剤として有用である(式中の記号は明細書記載の通りの意味を表わす。)。



PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SG シンガポール
AL アルバニア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SI スロヴェニア
AM アルメニア	FR フランス	LR リベリア	SK スロヴァキア
AT オーストリア	GA ガボン	LS レソト	SL シエラ・レオネ
AU オーストラリア	GB 英国	LT リトアニア	SN セネガル
AZ アゼルバイジャン	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SZ スリジラント
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE グルジア	LV ラトヴィア	TD ティード
BB バルバドス	GH ガーナ	MC モナコ	TG ティギー
BE ベルギー	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BF ブルキナ・ファソ	GN ギニア	MG マダガスカル	TM タルクメニスタン
BG ブルガリア	GW ギニア・ビサオ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR トルコ
BJ ベナン	GR ギリシャ	共和国	TT トリニダード・トバゴ
BR ブラジル	HR クロアチア	ML マリ	UA トクリーライナ
BY ベラルーシ	HU ハンガリー	MN モンゴル	UG ウガンダ
CA カナダ	ID インドネシア	MR モーリタニア	US 米国
CF 中央アフリカ	IE アイルランド	MW モラウイ	UZ ウズベキスタン
CG コンゴー	IL イスラエル	MX メキシコ	VN ヴィエトナム
CH スイス	IN インド	NE ニジェール	YU ユーロースラビア
CI コートジボアール	IS アイスランド	NL オランダ	ZA 南アフリカ共和国
CM カメルーン	IT イタリア	NO ノールウェー	ZW ジンバブエ
CN 中国	JP 日本	NZ ニュー・ジーランド	
CU キューバ	KE ケニア	PL ポーランド	
CY キプロス	KG キルギスタン	PT ポルトガル	
CZ チェコ	KR 北朝鮮	RO ルーマニア	
DE ドイツ	KR 南朝鮮	RU ロシア	
DK デンマーク	KZ カザフスタン	SDE スーダン	
EE エストニア	LC セントルシア	SE スウェーデン	

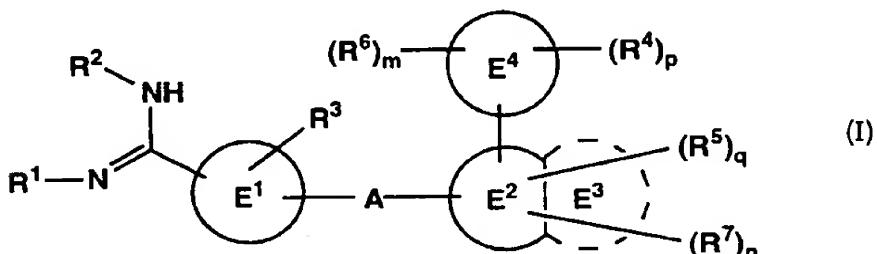
明細書

アミジノ誘導体およびその誘導体を有効成分として含有する薬剤

技術分野

5 本発明は、一般式 (I) で示されるアミジノ誘導体、それらの非毒性塩およびそれらの水和物、それらの製造方法、およびその化合物を有効成分として含有する血液凝固第VIIa因子阻害剤に関する。

さらに詳しくは一般式 (I)



10

(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示されるアミジノ誘導体、それらの非毒性塩およびそれらの水和物、それらの製造方法、およびその化合物を有効成分として含有する血液凝固第VIIa因子阻害剤に関する。

15

背景技術

血液凝固反応は、血管の損傷はもとより、内毒素やその他の異物の刺激に応答して惹起される生体防御反応の1つである。この反応は、傷外部位で凝集する血小板あるいは損傷内皮細胞の膜状において、Ca²⁺の存在下で進行するカスケード機構からなる。血液凝固系は、8種のセリンプロテアーゼ前駆体（血漿プレカリクレイン、XII因子、XI因子、VII因子、IX因子、X因子、プロトロンビン、プロテインC）と5種のプロテインコファクター（高分子キニノーゲン、組織因子、VIII因子、V因子、プロテインS）および纖維状タンパクフィブリノーゲンから構成される。凝固カスケード反応で生成した

α -トロンビンは内皮細胞に情報を与えつつ不溶性フィブリンゲルを形成する。以下に血液凝固系のカスケードを示す。

